

## 不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南 (试行)

2022年3月31日,英国苏格兰地区首次报道不明原因儿童严重急性肝炎(acute severe hepatitis of unknown aetiology in children, ASHep-UA),此后全球多个国家或地区出现此类病例,且重症病例占比较高,引起广泛关注。2022年4月12日以来,欧洲疾病预防控制中心和世界卫生组织(WHO)官方网站多次公布此病相关信息。2022年4月23日,WHO发布了诊断建议,但因病因不明,对治疗方案尚无推荐意见。我国尚无相关病例报告。为切实强化该病的早期识别和规范诊疗,全力提升救治效果,我委根据相关报道和文献,结合肝炎诊疗实践,形成《不明原因儿童严重急性肝炎诊疗指南(试行)》。

### 一、流行概况

2022年3月31日,英国苏格兰地区报道5名儿童在3周内发生不明原因严重肝炎,患儿年龄为3~5岁。2022年4月5日,英国向WHO报告10岁以下健康儿童中不明原因急性肝炎病例有所增加,患儿多有呕吐、黄疸,伴转氨酶升高等表现。截至2022年5月20日,欧洲监测系统数据显示,该病可见于各年龄段儿童,5岁以下多见;住院患儿中14.1%需住重症监护病房。2022年5月27日,WHO公布,33个国家报告650例疑似病例,至少38例需

肝移植,死亡9例。

现有证据未发现各病例之间存在明显的流行病学关联,尚不支持其为传染性疾病。

## 二、病因和发病机制

不明原因儿童严重急性肝炎的病因和发病机制尚在研究中。目前WHO认为,尽管将腺病毒感染作为病因的假说有一定合理性,但腺病毒通常引起低龄儿童轻度、自限性的消化道或呼吸道感染,不能完全解释该病一些较严重的临床表现,故该病与腺病毒的关联需进一步明确。大部分患儿未接种过新冠病毒疫苗,不支持该病与新冠病毒疫苗副作用有关的假说。其他致病因素尚在探索中,例如新冠肺炎流行期间,腺病毒流行水平较低致儿童易感性增加;出现新型腺病毒;腺病毒合并新冠病毒感染;新冠病毒感染并发症导致超级抗原介导的免疫细胞活化,从而引起儿童多系统炎症综合征等。对其他病原体的探索也在进行中,非感染性因素也需进一步排除。

## 三、临床表现

急性起病,多表现为乏力和纳差、恶心、呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状,随之出现尿色黄赤,皮肤、巩膜黄染,部分患儿可有大便颜色变白、肝脏肿大、发热和呼吸道症状,个别可有脾脏肿大。少数病例可在短时间内进展为急性肝衰竭,出现黄疸进行性加重、肝性脑病等表现。

## 四、病例定义

(一)疑似病例:自2021年10月1日起,患有急性肝炎(非甲、

乙、丙、丁、戊型肝炎)且血清转氨酶 $>500$  IU/L(ALT 或 AST),年龄在 16 岁及以下。

(二)流行病学关联病例:自 2021 年 10 月 1 日起,与疑似病例密切接触的任何年龄的急性肝炎(非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎)患者。

(三)目前暂无确诊病例诊断标准。

疑似病例和流行病学关联病例须注意排除药物、常见非肝炎病毒感染(如 EB 病毒、巨细胞病毒等)、自身免疫性疾病、遗传代谢病等所致肝炎。

## 五、急性肝衰竭的诊断

疑似病例或流行病学关联病例同时符合以下 3 条标准:

1. 急性发作的肝脏疾病,没有慢性肝病的证据;
2. 有严重肝损伤的生化证据;
3. 维生素 K 不能纠正的凝血异常,且满足以下 2 条之一:(1)凝血酶原时间(PT) $\geq 15$ s 或国际标准比值(INR) $\geq 1.5$ ,伴肝性脑病;(2)PT $\geq 20$ s 或 INR $\geq 2$ ,伴或不伴肝性脑病。

## 六、实验室检查

根据病情需要进行以下实验室检查,以辅助明确病因和判断病情等。

(一)常规检查。血常规和网织红细胞、C 反应蛋白、降钙素原及尿、便常规等指标。

(二)血生化检查。

1. 肝功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶

(AST)、总胆红素和直接胆红素、白蛋白、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶、胆汁酸等。

2. 其他：血电解质、血糖、乳酸、血氨、肾功能、心肌酶谱等。

(三)凝血功能检查。PT、凝血酶原活动度、INR 和活化部分凝血活酶时间等。

(四)病原学检查。

在除外甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒感染的情况下，应尽可能留取多种样本以便进行病因学调查，包括血液(全血和血浆)、呼吸道(鼻咽或口咽拭子、鼻咽吸取物等)、粪便和尿样本等。若临床需要穿刺检查，可保存组织样本。建议优先进行下列病原学检查。无条件检测时，应积极收集标本并妥善保存备检。

1. 核酸检测：合适标本为血液、呼吸道或组织样本，有条件者尽量完成新冠病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、人疱疹病毒 6 型、人肠道病毒(肠道病毒通用型)、单纯疱疹病毒、腺病毒(注意试剂可检测的腺病毒型别，应尽量包括腺病毒 40/41 型)、细小病毒 B19 型等病毒核酸检测；有吐泻等胃肠道症状者，可用大便标本进行人腺病毒、轮状病毒及诺如病毒等核酸检测。

2. 抗原检测：有吐泻等胃肠道症状者，可在大便标本中进行腺病毒、轮状病毒、诺如病毒等抗原检测。

3. 血清特异性抗体检测：有条件者尽量完成新冠病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、细小病毒 B19 型和单纯疱疹病毒等病毒特异性 IgM 和 IgG 检测。

4. 上述病原学检查阴性，临床高度疑似的感染者，可对血、肝

穿刺组织等样本进行宏基因组二代测序。

(五)其他检查。根据临床诊治需要可进行毒物筛查、药物检测、免疫功能检查、自身免疫性抗体检查及遗传代谢病筛查等。

(六)肝穿刺活检。根据病情诊治需要确定是否进行肝穿刺活检,活检组织可进行病理和病原学等检查。

## 七、影像学表现

(一)腹部超声。建议首选。超声检查可用于评估肝脏大小、轮廓、硬度、肝实质回声、胆囊胆道及腹水等情况,还可作为肝移植前的评估手段。

(二)腹部核磁共振成像。可根据患儿情况酌情选择。

## 八、治疗措施

应采取对症和支持治疗为主的综合救治措施,要密切观察病情变化,评估精神状态,监测实验室指标,预防并发症。肝衰竭患者应及时转诊至有救治能力的医院。

### (一)肝炎期治疗。

#### 1. 一般治疗及护理:

(1)休息:减少体力消耗,避免剧烈运动;出现黄疸、呕吐、乏力、纳差时,应适当卧床休息。

(2)营养支持:保证热量摄入,对能进食的患儿给予高碳水化合物、低脂、优质蛋白饮食,并补充多种维生素。进食不足者需静脉补充。

(3)监测病情变化,积极纠正低白蛋白血症、低血糖、水电解质及酸碱平衡紊乱,警惕肝衰竭等并发症。

2. 对症治疗:酌情选用护肝药物,有胆汁淤积者可使用熊去氧胆酸等;注意保持大便通畅,便秘者可使用乳果糖,以减少毒物吸收。

## (二)肝衰竭治疗。

可转入重症监护病房,在严密监护下给予生命支持治疗。多学科团队的密切协作有助于提高患者存活率。

1. 液体治疗:应限制静脉输液总量,避免使用含乳酸的液体,根据血糖水平调整葡萄糖输注速率,维持电解质平衡,注意纠正低白蛋白血症。如出现循环不稳定,应予液体复苏。

2. 肝性脑病和颅内高压:保持环境安静;减少不必要的刺激;谨慎使用镇静药物;及时发现并治疗可能使病情加重的因素,包括感染、休克、消化道出血、急性肾损伤和水电解质紊乱等;有脑水肿、颅内高压者,可予甘露醇、高渗盐水和利尿剂等。

3. 高氨血症:血氨明显升高或伴有肝性脑病时,应将蛋白摄入量降至  $1\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ ;给予乳果糖等口服或高位灌肠促进排便,减少肠道内氨的吸收;静脉输注精氨酸、门冬氨酸-鸟氨酸等促进氨的排泄;酌情使用支链氨基酸。若仍无效或血氨严重增高,应考虑血液净化治疗。

4. 凝血功能障碍:静脉补充维生素 K1;有活动性出血或侵入性操作时补充新鲜冰冻血浆和/或血小板,纤维蛋白原降低( $<1\text{g}/\text{L}$ )可予冷沉淀物等;若无活动性出血或侵入性操作,不建议常规给予血液制品纠正凝血异常,以避免液体超载等输血相关不良反应。

5. 呼吸衰竭:出现缺氧时予鼻导管吸氧,仍不缓解或加重者,酌情予无创或有创通气。

6. 心血管功能障碍:维持有效循环血容量;出现血压降低、心功能障碍者可予升压和强心药物维持适当血压,改善心肌收缩力。

7. 急性肾损伤:减少或停用利尿剂,避免使用肾毒性药物,维持有效血容量。伴低血压者可选用特利加压素或去甲肾上腺素联合白蛋白输注。药物治疗后仍有严重少尿或无尿、液量超载、血清肌酐进行性升高、严重电解质及酸碱平衡紊乱者可予肾替代治疗。

8. 控制继发感染:疑有继发感染时应在留取相关病原学标本后开始抗菌药物治疗,病原明确后根据培养和药敏结果及时调整,感染控制后尽早停用。

9. 体外肝脏支持治疗:主要用于常规治疗不能缓解的严重凝血异常、肝性脑病等,或作为肝移植前的过渡治疗。可酌情选用血浆置换、血液灌流及血浆吸附等。

10. 肝移植:对内科治疗无效的严重肝衰竭患者,应尽早组织多学科团队评估,决定是否行肝移植。

## 九、防控措施

(一)加强手卫生,注意佩戴口罩和饮食卫生等。

(二)在临床工作中,医务人员需采取标准预防措施,一旦发现疑似病例,应按要求及时上报。